

Der frühe postnatale Gewichtsverlauf als Prädiktor einer Frühgeborenenretinopathie

The early postnatal weight gain as a predictor of retinopathy of prematurity

Sarah Flückiger¹, Hans Ulrich Bucher¹, Ann Hellström², Chatarina Lövgist², Veit Sturm³, Sandra Jasminder Arri^{1,4}

¹ Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

² Department of Pediatric Ophthalmology, Institute of Neuroscience and Physiology, The Sahlgrenska University Hospital, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

³ Augenklinik, UniversitätsSpital Zürich, Zürich, Schweiz

⁴ Neonatology, Astrid Lindgren Children's Hospital Huddinge, Karolinska University Hospital Stockholm, Sweden

Korrespondenzadresse:

Sarah Flückiger

Klinik für Neonatologie

UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 10

CH-8091 Zürich

Telefon: 0041-44-255-5340

Fax: 0041-44-255 44 42

e-mail: sarah_flk@hotmail.com

Keine Interessenskonflikte.

Zusammenfassung

Hintergrund Das aktuelle Screening auf eine Frühgeborenenretinopathie (ROP) stellt für die häufig noch instabilen Säuglinge eine hohe Belastung dar und ist bei einer Therapiewahrscheinlichkeit von weniger als 10 % ineffizient. Zudem berücksichtigen die aktuellen Leitlinien keine frühen postnatalen Faktoren. Eine Methode, welche postnatale Faktoren in das Screening mit einbezieht, ist der *weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP* (WINROP) Algorithmus. Dieser basiert auf dem frühen postnatalen Gewichtsverlauf. Das Ziel dieser Studie war es, den WINROP-Algorithmus auf eine Frühgeborenenpopulation in der Schweiz zu übertragen und bezüglich seiner Vorhersagekraft zu analysieren.

Patienten und Methoden Retrospektiv wurden alle Frühgeborene mit einem Gestationsalter < 32 SSW und/oder einem Geburtsgewicht < 1500 g, welche von Januar 2003 bis Dezember 2008 in der Klinik für Neonatologie des UniversitätsSpitals Zürich betreut wurden, eingeschlossen. Der wöchentliche postnatale Gewichtsverlauf wurde mithilfe des modifizierten WINROP-Algorithmus analysiert.

Ergebnisse Insgesamt wurden 376 Frühgeborene analysiert. Bei 58 dieser Säuglinge wurde ein „high-risk“ Alarm ausgelöst, davon entwickelten acht Frühgeborene eine schwere ROP und vier davon bedurften einer Lasertherapie. Die Sensitivität des modifizierten WINROP-Algorithmus lag bezüglich der Vorhersage einer schweren ROP bei 90%, die Spezifität bei 63%.

Schlussfolgerungen Der WINROP-Algorithmus zeigte in der hier untersuchten Schweizer Frühgeborenenpopulation seine hohe Vorhersagekraft. Dieses Instrument

hat das Potential, die bisherigen Screening-Richtlinien zu vereinfachen. Damit könnte eine Vielzahl der bislang durchgeführten Ophthalmoskopien vermieden werden.

Schlüsselwörter

Frühgeborenenretinopathie; ROP-Screening; *weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP* Algorithmus; WINROP-Algorithmus; Gewichtsverlauf

Abstract

Background Premature infants are often stressed by the current retinopathy of prematurity (ROP) screening procedure. Additionally, only < 10 % of the screened infants will develop a ROP stadium requiring laser therapy. Therefore the present screening strategy is unsatisfactory. Furthermore, the current guidelines do not take into account postnatal factors. A new method considering postnatal factors is the *weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP* (WINROP) algorithm. This approach is based on the early postnatal weight gain. The aim of this study was to assign the WINROP-algorithm to a preterm population in Switzerland and to analyze its ability for prediction.

Patients and Methods In this retrospective study, all preterm infants with a gestational age (GA) < 32 weeks and/or a birth weight (BW) \leq 1500 g taken care of in the Department of Neonatology at the University Hospital Zurich from January 2003 till December 2008 were included. The weekly postnatal weight gain was analyzed by means of the modified WINROP-algorithm.

Results Altogether 376 preterm infants were analyzed. In 58 infants a “high-risk” alarm was released, thereof eight preterms developed a severe ROP and four of them needed laser therapy.

Conclusions The high predictive value of the WINROP-algorithm was confirmed in our population of Swiss preterms. This instrument has the potential to simplify the current ROP-Screening procedure. Accordingly, the amount of ophthalmoscopies could be reduced significantly.

Medical Subject Headings Key Words

retinopathy of prematurity; ROP-screening; weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP algorithm; WINROP-algorithm; weight gain

Précis

Der *weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP* Algorithmus kann mittels des postnatalen Gewichtsverlauf das Risiko für die Entwicklung einer schweren ROP vorhersagen. Die retrospektive Anwendung dieser Methode bei 376 Frühgeborenen ergab eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 63%.

Hintergrund

In den letzten Jahren hat weltweit die Zahl der extremen Frühgeborenen stark zugenommen [1]. Diese gelten als Hoch-Risikogruppe für die Entwicklung einer Frühgeborenenretinopathie (ROP) [1, 2]. Durch die fortschreitende Optimierung der neonatalen Versorgung und Etablierung von Diagnose- und Therapiestandards hat sich die Prognose der ROP deutlich verbessert [3, 4]. Die Inzidenzrate hingegen bleibt weiterhin konstant [2, 5]. Circa 30 % aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht (GG) < 1500 g entwickeln im Verlauf der ersten Lebenswochen eine ROP [1, 6]. Daraus resultiert bei immerhin 3-9% aller Frühgeborenen < 32 Schwangerschaftswochen (SSW) eine Therapienotwendigkeit [1, 4]. Die ROP zählt sowohl in den Entwicklungs- als auch in den Industrieländern zu den häufigsten Ursachen einer Erblindung [7].

Das Royal College of Paediatrics and Child Health, das Royal College of Ophthalmologists, die British Association of Perinatal Medicine und BLISS haben 2008 Einschlusskriterien definiert, gemäss derer generell Frühgeborene mit einem Gestationsalter (GA) < 32 SSW oder mit einem Geburtsgewicht \leq 1500 g in das ROP-Screening eingeschlossen werden sollen [8]. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren werden zusätzlich Neugeborene ausserhalb der Haupt-Einschlusskriterien zum Screening empfohlen.

Die erste ophthalmologische Untersuchung erfolgt in der 6. Lebenswoche, allerdings nicht vor der 31. postmenstruellen Woche. Die Folgeuntersuchungen werden je nach Befund im Abstand von 1-3 Wochen, bei drohender Therapieindikation

gegebenenfalls bereits nach 1-2 Tagen durchgeführt. Die Verlaufsbeobachtung wird mit vollständiger Vaskularisierung der Retina abgeschlossen.

Auch wenn das Screening von erfahrenen pädiatrischen Ophthalmologen durchgeführt wird, ist es für die häufig noch instabilen Frühgeborenen eine Belastung, welche den klinischen Verlauf negativ beeinflussen kann [9, 10].

Betrachtet man dies vor dem Hintergrund, dass weniger als 10% der untersuchten Frühgeborenen eine therapiebedürftige ROP entwickeln und somit von dem Screening profitieren, handelt es sich dabei um eine ineffiziente Methode mit einer deutlichen Überbeanspruchung von diagnostischen Ressourcen [2, 11, 4]

Zudem berücksichtigen die aktuellen Leitlinien keine frühen postnatalen Faktoren.

Zusätzliche Probleme und Morbiditäten können jedoch das Risiko für eine ROP erhöhen [12]. Die Berücksichtigung dieser Faktoren könnte somit potentiell die

Effizienz des ROP-Screenings verbessern. Eine Methode, welche postnatale

Faktoren in das Screening mit einbezieht, ist der weight, insulin-like growth factor, neonatal ROP (WINROP) Algorithmus [13]. Dieser basiert auf dem frühen

postnatalen Gewichtsverlauf und der Serumkonzentration des IGF-1-

Bindungsproteins. Der Algorithmus wurde in mehreren Studien retro- und prospektiv validiert [13, 14]. Wiederholte Blutentnahmen zur Bestimmung der IGF-1-

Serumkonzentration führen jedoch zu einer zusätzlichen Belastung der

Frühgeborenen. Um dies zu vermeiden, das Screening zu vereinfachen und die

Kosten zu reduzieren, untersuchten Hellström et al. mit Hilfe des WINROP-

Algorithmus lediglich den frühen postnatalen Gewichtsverlauf als prädiktiven Faktor einer therapiebedürftigen ROP [15]. Die Ergebnisse zeigen, dass alle schweren

ROP-Fälle mit Hilfe des Algorithmus identifiziert werden konnten. Gleichzeitig hätten

in diesem Patientenkollektiv ca. 75 % der Augenuntersuchungen vermieden werden können.

Das Ziel dieser Studie war es, den WINROP-Algorithmus auf eine Frühgeborenenpopulation in der Schweiz zu übertragen und bezüglich seiner Vorhersagekraft zu analysieren.

Patienten und Methoden

Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden alle Frühgeborenen mit einem GA < 32 SSW und/oder einem GG \leq 1500g, welche zwischen Januar 2003 und Dezember 2008 in der Klinik für Neonatologie des UniversitätsSpitals Zürich betreut wurden, in die Studie eingeschlossen.

ROP-Screening

Das ROP-Screening erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen des Royal College of Paediatrics and Child Health, des Royal College of Ophthalmologists, der British Association of Perinatal Medicine und BLISS [8].

Die erste ophthalmologische Untersuchung wurde bei dilatierter Pupille mittels indirekter binokularer Ophthalmoskopie und Bulbusindentation in der 6. postnatalen Woche, jedoch nicht vor der 31. postmenstruellen Woche (PMW) durchgeführt. Die Verlaufskontrollen erfolgten je nach Befund im Abstand von 1-3 Wochen, bei drohender Therapieindikation gegebenenfalls schon nach wenigen Tagen.

Die Stadien-Einteilung wurde anhand der internationalen Klassifikation der ROP von 1984 und 1989 [16, 17] vorgenommen und die Therapienotwendigkeit in Anlehnung an die ETROP-Studie gestellt [18, 19].

Als milde ROP werden die ROP Stadien 1 und 2 in Zone II oder III ohne „plus disease“ definiert, eine schwere ROP umfasst die „pre-threshold ROP“, jedes Stadium 3 und die „threshold ROP“.

WINROP-Screening

Die in die Routine eingebetteten Gewichtsbestimmungen erfolgten bei den meisten Frühgeborenen anfangs täglich und wurden entsprechend des klinischen Verlaufs bis maximal einmal wöchentlich gestreckt. Für das Screening wurde jeweils nur eine Messung pro Woche verwendet, jene, welche am nächsten am wöchentlichen Abstand lag.

Die Auswertung erfolgte mithilfe des modifizierten WINROP-Algorithmus [15]. Bei diesem wurde zunächst der postnatale Gewichtsanstieg berechnet, unter welchem sich keine ROP oder lediglich eine ROP Stadium I entwickelten und anschliessend die Differenz zwischen diesem sicheren und dem tatsächlich gemessenen postnatalen Gewicht in wöchentlichen Abständen berechnet und addiert. Überstieg die berechnete Summe eine festgesetzte Grenze und erreichte das Frühgeborene somit den als sicher berechneten Gewichtsanstieg nicht, wurde ein Alarm ausgelöst. Im Folgenden wurden das Gestationsalter und das Geburtsgewicht in den Algorithmus mit einbezogen. Es erfolgte die Unterscheidung zwischen einer „low-risk“ und einer „high-risk“ Gruppe. Frühgeborene mit einem GA > 29 SSW oder einem GG > 850g werden in die „low-risk“ und Frühgeborene mit einem GA ≤ 29 SSW und einem GG ≤ 850g in die „high-risk“ Gruppe eingeteilt. Zusammenfassend erfolgte die

Einteilung in drei Kategorien: Frühgeborene ohne, mit niedrigem, oder hohem Risiko-Alarm. Im Falle eines Risikoalarmes wurde das dazugehörige postmenstruelle Alter (PMA) notiert.

Der WINROP-Algorithmus wurde verblindet durchgeführt, primär waren die ROP-Stadien dem Analytiker also nicht bekannt. Erst nach Anwendung des WINROP-Algorithmus wurden die entsprechenden ROP-Stadien den Ergebnissen des WINROP-Algorithmus zugeordnet.

In der Ausgangshypothese wurde postuliert, dass alle Frühgeborenen mit einem „high-risk“ und „low-risk“ Alarm vor der 32. PMW augenärztlich untersucht werden müssen, während jene ohne oder mit „low-risk“ Alarm nach der 32. PMW keines Screenings bedürfen.

Statistische Analyse

Die WINROP-Auswertung des postnatalen Gewichtsverlaufes, des Gestationsalter und Geburtsgewichts erfolgte in Bezug auf Sensitivität und Spezifität. Eine hohe Sensitivität hatte dabei einen höheren Stellenwert als eine hohe Spezifität. Neben der Sensitivität und Spezifität wurde die Prävalenz zur Berechnung des positiven und negativen Vorhersagewertes verwendet.

Ergebnisse

Demographik und ROP-Daten

Im Zeitraum zwischen Januar 2003 und Dezember 2008 wurden 376 Frühgeborenen in die Studie eingeschlossen. Der Median lag für das GA bei 29 3/7 SSW (Bereich 24

6/7 - 34 6/7 SSW), für das GG bei 1150 g (Bereich 510 – 2590 g). Lediglich zehn Frühgeborene entwickelten eine schwere ROP, neun davon ein Stadium 3 und eines ein Stadium 4. Davon wurden vier Frühgeborenen mittels Lasertherapie behandelt. Ein Stadium 5 wurde nicht diagnostiziert. Die Prävalenz einer schweren ROP war somit mit 2,7 % sehr niedrig.

WINROP-Daten

Die Ergebnisse der WINROP-Auswertung werden in Tabelle 1 dargestellt.

Bei 121 Kindern wurde kein Alarm ausgelöst, 102 davon entwickelten im Verlauf keine und 19 eine milde ROP. Somit entwickelte keines dieser Frühgeborenen eine Therapienotwendigkeit. Der Median lag bei dieser Gruppe für das GA bei 28 6/7 SSW (Bereich 24 6/7 - 31 6/7 SSW) und für das GG bei 1350 g (Bereich 770 – 2590 g).

In 197 Fällen wurde ein „low-risk“ Alarm ausgelöst. Der Median lag für das PMA zum Zeitpunkt der Alarmierung bei 33 PMW (Bereich 29 – 36 PMW). In dieser Gruppe entwickelten zwei Frühgeborene eine schwere ROP. Bei einem wurde der Alarm vor der 32. und bei einem erst nach der 32. PMW ausgelöst, letzteres wurde mittels Lasertherapie behandelt. Bei diesem Säugling handelte es sich um ein multimorbides Frühgeborenes mit einer syndromalen Erkrankung. Der Median lag für das GA bzw. GG bei 30 2/7 SSW (Bereich 26 2/7 - 34 1/7 SSW), respektive 1160 g (Bereich 630 – 1770 g).

Ein „high-risk“ Alarm wurde bei 58 Frühgeborenen ausgelöst, davon entwickelten acht Kinder eine schwere ROP und wiederum drei bedurften einer Lasertherapie. Der Median lag für das PMA zum Zeitpunkt der Alarmierung bei 28 PMW (Bereich 27 –

33 PMW), für das GA bei 27 SSW (Bereich 24 6/7 - 29 6/7 SSW) und für das GG bei 755 g (Bereich 510 – 850 g).

Für die vier Frühgeborenen mit einer therapiebedürftigen ROP lag der Median für den Zeitraum von Geburt bis zur Alarmierung bei 1 1/7 Wochen (Bereich 1 0/7 - 2 1/7 Wochen) und bis zur Behandlung bei 10 Wochen (Bereich 8 1/7 - 11 2/7 Wochen). Somit ergibt sich eine Differenz von 8 6/7 Wochen (Bereich 5 6/7 - 10 2/7 Wochen).

Testcharakteristik

Die Ergebnisse der Teststatistik sind in Tabelle 2 dargestellt.

Für den „high-risk“ Alarm oder „low-risk“ Alarm < 32 SSW lag die Sensitivität des WINROP-Algorithmus bezüglich der Vorhersage einer schweren ROP bei 90%, die Spezifität bei 63%. Mit der Prävalenz einer schweren ROP von 2,7% betrug der positive Vorhersagewert 6 % und der negative Vorhersagewert 99 %.

Diskussion

Bei der Entwicklung der ROP handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Eine Vielzahl von Ko-Morbiditäten beeinflusst deren Entwicklung und Verlauf. Die genaue Pathogenese ist jedoch weiterhin unklar. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören ein geringes Gestationsalter und ein geringes Geburtsgewicht. Allegaert et al. zeigten, dass Neugeborene mit einem Gewicht < 10. Perzentile und einer Körperlänge < 25. Perzentile ein erhöhtes relatives Risiko von 3,7 respektive 4,5 haben, eine „threshold ROP“ zu entwickeln [18]. Auch konnten Bardin et al. bei

Frühgeborenen < 27. SSW ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ROP Stadium 3 nachweisen. Davon waren lediglich 12 % der normalgewichtigen, jedoch 65% der untergewichtigen Frühgeborenen betroffen [20].

Jüngste Erkenntnisse weisen auf die mangelnde frühe postnatale Gewichtszunahme als wichtigen Prädiktor für die Entwicklung einer ROP hin [13, 15, 21]. Diese kann aus dem Missverhältnis zwischen Energiebedarf und –zufuhr resultieren. Der postnatale Energiebedarf ist aufgrund der noch unreifen Organsysteme der Frühgeborenen erhöht. Es kommt unter anderem zu einem vermehrten Wärmeverlust, einer gesteigerten Atemarbeit und Ernährungsproblemen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer nekrotischen Enterokolitis. Bei einer zusätzlich suboptimalen Ernährung kann es zu einer verminderten Energiezufuhr und somit einer Negativbilanz kommen. Des Weiteren zeigten bereits mehrere Studien eine starke Assoziation zwischen einer mangelnden frühen postnatalen Gewichtszunahme, einem verminderten frühen postnatalen Wachstum und einer niedrigen IGF-1-Serumkonzentration. Letztere korreliert mit dem Gestationsalter, je ausgeprägter die Frühgeburtlichkeit desto niedriger die IGF-1-Serumkonzentration [22]. Diese wird zusätzlich von der Ernährung beeinflusst. Das IGF-1 ist ein wichtiger Faktor und somit Prädiktor für das allgemeine prä- und postnatale Wachstum und speziell das Wachstum der Retinagesäße [23]. Passend dazu zeigen Ergebnisse von Hellström et al. bei Frühgeborenen mit persistierend niedrigen IGF-1-Serumkonzentrationen eine Korrelation mit der Entwicklung und dem Schweregrad einer ROP [24, 25].

Der WINROP-Algorithmus, welcher den frühen postnatalen Gewichtsverlauf zusammen mit der IGF-1-Serumkonzentration verwendet, identifizierte in der Pilotstudie mit einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 54 % alle

Frühgeborene mit einer therapiebedürftigen ROP [13]. Um ein einfacheres und nicht-invasives Screening zu ermöglichen, wurde in einem weiteren Schritt auf die Bestimmung der IGF-1- Serumkonzentration verzichtet und lediglich der frühe postnatale Gewichtsverlauf verwendet [15]. Mit dieser Screening-Methode wurden ebenfalls eine Sensitivität von 100 % und eine höhere Spezifität von 85 % erreicht. Zudem wurden 76 % der Frühgeborenen, welche keine oder lediglich eine milde ROP und somit keine Therapienotwendigkeit entwickelten, identifiziert. Bei diesen Frühgeborenen hätte das Screening vermieden werden können. In einer ersten Validierungsstudie aus den USA, deren Daten erst vor kurzem veröffentlicht wurden, erreichte der WINROP-Algorithmus vergleichbare Werte [26]. Die Sensitivität lag bei 100 %, die Spezifität bei 82 %. Auch hier hätten 75 % der Frühgeborenen keines Screenings bedurft.

Diese ersten vielversprechenden Ergebnisse konnten wir anhand unserer Patientenpopulation bestätigen. In unserem Kollektiv lag die Sensitivität der schweren ROP bei 90 % (9 von 10 Kindern wurden identifiziert), die Spezifität betrug 63 %. Generell ist angesichts der möglicherweise schwerwiegenden Konsequenzen eine Sensitivität von 100 % wünschenswert. Das vom Algorithmus nicht erkannte Frühgeborene löste lediglich einen „low-risk“ Alarm nach der 32. PMW aus. Es handelt sich bei diesem Säugling jedoch um ein multimorbides Frühgeborenes mit einer syndromalen Erkrankung. In diesem Zusammenhang ist daher festzustellen, dass der WINROP-Algorithmus für Frühgeborene mit einer spezifischen neurologischen und/oder syndromalen Erkrankung möglicherweise nicht oder nur bedingt geeignet ist. In solchen speziellen Fällen sollte jeweils individuell und eher grosszügig bezüglich einer ophthalmologischen Untersuchung entschieden werden. Gleiches gilt für Frühgeborene mit einer unphysiologischen

Gewichtszunahme wie zum Beispiel durch einen Hydrozephalus oder Ödeme. Laut WINROP-Algorithmus zeigten in unserem Kollektiv lediglich 143 der 376 gescreenten Frühgeborenen ein Risiko für die Entwicklung einer ROP. Hingegen hätte bei 62 % (233) der Frühgeborenen ohne oder mit milder ROP auf die ophthalmologische Untersuchung, welche zu einer Verschlechterung der kardiorespiratorischen Situation der meist noch fragilen und zum Teil instabilen Frühgeborenen führen kann, verzichtet werden können [27].

In unserem Kollektiv entwickelten lediglich acht von 58 Kindern mit „high risk“ Alarm eine schwere ROP (14%). Hellström et al., Wu et al. und Hård et al. zeigen hingegen 33/69 (49%), 28/81 (35%) und 10/38 (26%) Kindern einen deutlich höheren Anteil [15, 26, 28]. Insgesamt liegt die Inzidenz der ROP in unserem Kollektiv bei lediglich 2,7%. Da ein geringes Gestationsalter und ein geringes Geburtsgewicht zu den Hauptrisikofaktoren einer ROP zählen, könnte der in unserem Haus zurückhaltende Einsatz von Intensivmassnahmen und damit einer geringeren Überlebensrate bei extrem unreifen Frühgeborenen eine Rolle spielen [29]. Vergleicht man jedoch das Gestationsalter und das Geburtsgewicht der jeweiligen Kollektive im Median, zeigt sich kein signifikanter Unterschied (29 SSW, 30 SSW, 29 SSW und 30 SSW, respektive 1150g, 1310g, 1050g und 1215g). Eine weitere mögliche Ursache für die geringe Inzidenz in unserem Kollektiv könnte die strenge Indikationsstellung und strikte Einhaltung der Sättigungsgrenzen im Rahmen der Sauerstofftherapie sein, welche ein weiterer wichtiger Risikofaktor bei der Entwicklung einer ROP darstellt. Dieser Aspekt wird durch den WINROP- Algorithmus nicht aufgegriffen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich das Verhältnis der „high risk“ Alarme zum Gesamtkollektiv in unserer Studie nicht von den anderen Kollektiven unterscheidet (15%, 25,5%, 19,5% und 10,4%).

Ein weiterer wichtiger Vorteil des WINROP-Algorithmus ist der zeitliche Faktor. Der Risiko-Alarm kann bereits mehrere Wochen vor der klinischen Diagnose einer schweren, therapierelevanten ROP potentiell gefährdete Frühgeborene aufzeigen. Diese frühe Alarmierung macht eine sofortige Intervention im Sinne einer Verbesserung des frühen postnatalen Gewichtsverlaufes und –wachstums durch entsprechende nutritive Massnahmen und die Anhebung der IGF-1 Serumkonzentration möglich und hat somit das Potential das Risiko für die Entwicklung einer schweren therapiebedürftigen ROP zu senken. Hinzu kommt, dass der frühe Risikoalarm eine rechtzeitige Sicherstellung der für die eventuelle Lasertherapie notwendigen Infrastruktur ermöglicht. Dies könnte potentiell das Procedere jenseits der Tertiärzentren vereinfachen.

Sowohl Hellström et al. als auch Wu et al. berichteten von einer im Median lediglich dreiwöchigen Zeitspanne von der Geburt bis zum ersten ROP-Risikoalarm [15, 26]. Weitere neun Wochen vergingen bis zur Erstdiagnose einer schweren ROP. Daraus ergibt sich ein erhebliches Zeitfenster, in dem eine Optimierung der Ernährung und somit potentiell eine Prävention und die Vorbereitung einer etwaigen Lasertherapie möglich sind. In unserem Kollektiv wurde der erste Risikoalarm im Median 2 2/7 Wochen nach der Geburt ausgelöst und die Diagnose einer schweren ROP nach 9 0/7 Wochen gestellt. Dies ergibt einen Zeitgewinn von 6 5/7 Wochen.

Das gegenwärtig etablierte ROP-Screening ist wenig effektiv. Es bedarf einer Vielzahl von ophthalmologischen Untersuchungen, um eine kleine Anzahl an Frühgeborenen mit einer therapiebedürftigen ROP zu identifizieren.

Bei Anwendung des WINROP- Algorithmus sind primär keine ophthalmologischen Untersuchungen notwendig. Es werden lediglich die in der klinischen Routine enthaltenen Gewichtskontrollen verwendet. Erst bei mangelnder postnataler

Gewichtszunahme wird ein konsekutiver Risiko-Alarm ausgelöst. Dadurch könnte bei einer Vielzahl der bislang gescreenten Frühgeborenen auf die belastenden Ophthalmoskopien verzichtet und somit auch die Kosten reduziert werden. Gleichzeitig wäre eine Weiterbetreuung in der Peripherie, wo gegebenenfalls kein erfahrener Ophthalmologe zur Verfügung steht, einfacher möglich. Weitere Validierungsstudien mit einer grösseren Anzahl von schweren und therapiebedürftigen ROP-Fällen wären wünschenswert, um den prädiktiven Wert des WINROP-Algorithmus zusätzlich zu untermauern. Besonderes Gewicht sollte dabei auf die Kinder gelegt werden, wo der WINROP-Algorithmus möglicherweise versagt, z.B. Kinder mit einem Syndrom und solche mit einer unphysiologischen Gewichtszunahme infolge Herzinsuffizienz, Ödeme usw.

Schlussfolgerung

Neben der Optimierung der neonatalen Versorgung ist eine frühzeitige Diagnostik und Therapie der ROP zur Vermeidung erheblicher Visuseinschränkungen bis hin zur Erblindung entscheidend. Die traditionellen Screening-Leitlinien erlauben eine sichere Diagnose der therapiebedürftigen ROP. Da sich daraus jedoch für die grosse Mehrheit der eingeschlossenen Frühgeborenen keine therapeutische Konsequenz ergibt, handelt es sich dabei um eine wenig effiziente Methode. Die longitudinale Analyse der frühen postnatalen Gewichtszunahme unter Anwendung des WINROP-Algorithmus scheint zum einen eine hohe Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung einer schweren ROP zu haben und zum anderen die Effizienz des Screenings deutlich zu verbessern. Somit könnte künftig eine beträchtliche Anzahl der

ophthalmologischen Untersuchungen vermieden werden. Gleichzeitig könnte ein früher WINROP-Risiko-Alarm eine sofortige Optimierung der Ernährung mit konsekutiver Verbesserung des frühen postnatalen Gewichtsverlaufes bedingen und in der Folge Entwicklung und Verlauf der ROP beeinflussen.

Literatur

1. *Jandek C et al.* Frühgeborenenretinopathie-Screening: Ergebnisse eines Zentrums zwischen 1991 und 2002. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222: 577–585
2. *Larsson E, Carle-Petrelus B, Cernerud G et al.* Incidence of ROP in two consecutive Swedish population based studies. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1122–1126
3. *Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.* Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Three- month outcome. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 195–204
4. *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.* Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1684-1694
5. *Lad E, Nguyen T, Morton J et al.* Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 320-32
6. *Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG.* Retinopathy of prematurity in practice. I: screening for threshold disease. *Eye* 2003; 17: 183–188

7. *Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al.* Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115: e518–e525
8. *McLoone EM, O’Keefe M, McLoone SF et al.* Long-term refractive and biometric outcomes following diode laser therapy for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006; 10: 454–459
9. *Laws DE, Morton C, Weindling M et al.* Systemic effects of screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 425–428
10. *Kleberg A, Warren I, Norman E, et al.* Lower stress responses after Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics* 2008; 121: e1267–e1278
11. *Slidsborg C, Olesen HB, Jensen PK et al.* Treatment for retinopathy of prematurity in Denmark in a ten-year period (1996–2005): is the incidence increasing? *Pediatrics* 2008; 121: 97–105
12. *Gilbert C.* Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008; 84: 77–82
13. *Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J et al.* Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1711–8
14. *Löfqvist C, Hansen-Pupp I, Andersson E et al.* Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 622–627
15. *Hellström A, Hard AL, Engström E, et al.* Early weight gain predicts retinopathy

in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123: e638–e645

16. *The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-1134

17. *The International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity*. An international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999

18. *Allegaert K, Vanhole C, Casteels I et al*. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7: 34–7

19. *Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group*. The early treatment for retinopathy of prematurity study: structural findings at age 2 years. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1378-1382

20. *Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A*. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997; 100: 1-5

21. *Filho JB, Bonomo PP, Maia M et al*. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 2009; 247: 831–6

22. *Lineham JD, Smith RM, Dahlenburg GW et al*. Circulating insulin-like growth factor I levels in newborn premature and full-term infants followed longitudinally. *Early Hum Dev* 1986 ; 13 : 37-46

23. *Hellström A, Carlsson B, Niklasson A et al*. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3413–6

24. *Hellström A, Perruzzi C, Ju M, et al.* Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5804–5808
25. *Hellström A, Engström E, Hard AL, et al.* Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016–1020
26. *Wu C, VanderVeen DK, Hellström A.* Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 443–447
27. *Haines L, Fielder AR, Scrivener R et al.* Retinopathy of prematurity in the UK: the organization of services for screening and treatment. *Eye* 2002; 16: 33–38
28. *Hård A-L, Löfqvist C, Filho JB et al.* Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol* 2010, 128:1432-1436.
29. *Arlettaz R, Mieth D, Bucher HU et al.* End-of-life decisions in delivery room and neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr.* 2005 Nov;94:1626-31

Legenden für Tabellen

Tabelle 1: Abkürzungen: N, Anzahl der Frühgeborenen; GA, Gestationsalter; GG, Geburtsgewicht; PMA, postmenstruelles Alter; SSW, Schwangerschaftswochen; g, Gramm.

Tabelle 2: PMA, postmenstruelles Alter; PPV, positive Vorhersagewert; NPV negative Vorhersagewert.

Tabelle 1

Alarmierung in Abhängigkeit vom ROP-Stadium

	N (%)	keine ROP	milde ROP	schwere ROP	ROP Therapie	GA in SSW, Median (Bereich)	GG in g Median (Bereich)
Kein Alarm	121 (32%)	102	19	0	0	28 6/7 (24 6/7 - 31 6/7)	1350 (770 - 2590)
„low-risk“ Alarm > 32 PMA	112 (30%)	106	5	1	1	30 4/7 (26 5/7 - 35 6/7)	1360 (880 - 1770)
“low-risk“ Alarm ≤ 32 PMA	85 (22%)	72	12	1	0	29 4/7 (26 3/7 - 32 3/7)	1020 (630 - 1250)
“high-risk“ Alarm	58 (15%)	31	19	8	3	27 0/7 (24 6/7 - 29 6/7)	755 (510 - 850)
Total	376	311	55	10	4	29 3/7 (24 6/7 - 34 6/7)	1150 (510 - 2590)

Tabelle 2

Statistik

Test	schwere ROP	keine/milde ROP	Total	
“high-risk“ oder „low-risk“ Alarm < 32 PMA	9	134	143	PPV 6% (9/143)
Kein oder “low-risk“ Alarm > 32 PMA	1	232	233	NPV 99% (232/233)
Total	10	366	376	
	Sensitivität 90% (9/10)	Spezifität 63% (232/366)		